N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A. O. 3774

ARTICLE PRINCIPAL

recouvrant en partie

LA THÈSE DE DOCTORAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

par

Claude MOULINEAU

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

Sujet de la thèse : ÉTUDE DE COMPOSÉS TRIFONCTIONNELS : MÉCANISMES ET SÉLECTIVITÉ DE RÉACTIONS DES β-HYDROXYESTERS DE *tert*-BUTYLE ÉTHYLÉNIQUES ET DE β,δ-DIHYDROXYESTERS DE *tert*-BUTYLE. — APPLICATION AUX SYNTHÈSES SÉLECTIVES DE DIÈNES ET DE δ-LACTONES ALIPHATIQUES.

Soutenue le 10 Décembre 1969 devant la Commission d'Examen

MM.	H. NORMANT	*Président*
	J. E. DUBOIS	*Examinateurs*
Mlle	B. TCHOUBAR	*Examinateurs*
Mme	J. SEYDEN-PENNE	*Examinateurs*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551519_0032

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.
A. O. 3774

ARTICLE PRINCIPAL

recouvrant en partie

LA THÈSE DE DOCTORAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

par

Claude MOULINEAU

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES

Sujet de la thèse : ÉTUDE DE COMPOSÉS TRIFONCTIONNELS : MÉCANISMES ET SÉLECTIVITÉ DE RÉACTIONS DES β-HYDROXYESTERS DE *tert*-BUTYLE ÉTHYLÉNIQUES ET DE β,δ-DIHYDROXYESTERS DE *tert*-BUTYLE. — APPLICATION AUX SYNTHÈSES SÉLECTIVES DE DIÈNES ET DE δ-LACTONES ALIPHATIQUES.

Soutenue le 10 Décembre 1969 devant la Commission d'Examen

MM.	H. NORMANT	*Président*
	J. E. DUBOIS	*Examinateurs*
Mlle	B. TCHOUBAR	
Mme	J. SEYDEN-PENNE	

UNIV.
MICHIGAN
LIBR.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1970, n° 12 [4363

N° 716. — Effets de structure et de solvant sur la compétition entre les réactions d'hydrolyse (*) et de déshydratation, en milieu basique, de β,δ-dihydroxy-esters de tert-butyle dérivés de l'acide mévalonique. Synthèse sélective de δ-lactones β-hydroxylées et α-insaturées (**),

par Claude MOULINEAU (***) et Jacques-Émile DUBOIS.

(Laboratoire de chimie organique physique de la Faculté des Sciences de Paris, associé au CNRS, 1, rue Guy-de-la-Brosse, Paris, 5e.)

(*Manuscrit reçu le* 27.5.70.)

La compétition entre les réactions d'hydrolyse et de déshydratation en milieu basique de trois β,δ-dihydroxyesters de *t*Bu, dont celui de l'acide mévalonique, est étudiée en fonction des effets de solvant et de structure. Une orientation sélective soit vers l'hydrolyse seule (HMPT + KOH; DMSO + LiOH) soit vers l'hydrolyse avec déshydratation (MeOH + KOH; DMSO + KOH; Et_2O + KOH pour les esters δ-substitués) est obtenue par le choix du solvant qui contrôle la solubilisation de la base minérale (KOH, LiOH) et la présence corrélative de bases organiques conjuguées ou du solvant ou des esters. La nature des entités basiques responsables de cette orientation est discutée pour les solvants ionisables ou non par les bases, et leurs mélanges. L'hydrolyse contrôlée de β,δ-dihydroxyesters de *t*-Bu permet la synthèse sélective commode, en une étape, des δ-lactones β-hydroxylées ou α-insaturées correspondantes.

Lors de la préparation de lactones mévaloniques par hydrolyse basique du mévalonate de *tert*-butyle **2***p*(****) ($R^1 = R^2 = H$, schéma 4), nous avons montré (1) l'existence d'une compétition entre la réaction d'hydrolyse et

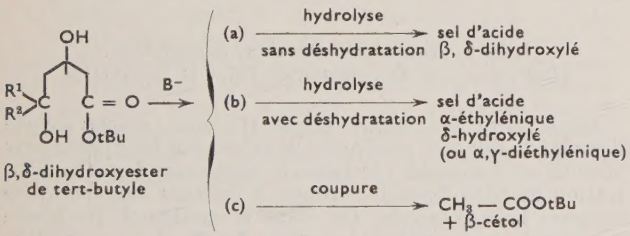


Schéma 1. — β,δ-dihydroxyesters de *t*Bu : Réactions en milieu basique.

deux réactions d'élimination baso-catalysées : la déshydratation, et, à un moindre degré, la coupure qui redonne le β-cétol et l'acétate de *tert*-butyle. Lors du traitement d'un β,δ-dihydroxyester de *tert*-butyle par une base, il est donc possible d'obtenir les produits soit de l'hydrolyse sans déshydratation (*a*), soit de l'hydrolyse accompagnée de déshydratation (*b*), soit de la coupure (*c*) (schéma 1).

Nous avons vérifié (1) que le traitement par une quantité équivalente d'un acide fort (H_2SO_4) des sels d'acides β,δ-dihydroxylés et des sels d'acides éthyléniques (*) formés respectivement dans les réactions (*a*) et (*b*) régénère effectivement les acides correspondants dont la distillation donne les δ-lactones, formes stables (schéma 2).

L'examen des produits finaux permet donc de déterminer laquelle des deux voies (*a*) ou (*b*) a été suivie.

Par le choix judicieux de la base et du solvant, nous avons pu (1) — dans le cas simple du mévalonate de *tert*-butyle **2***p* — orienter sélectivement le cours de la réaction soit vers l'hydrolyse seule (HMPT ou Et_2O + KOH), soit vers l'hydrolyse accompagnée de déshydratation (DMSO + KOH). Dans le cas plus général du traitement en milieu basique de β,δ-dihydroxyesters de *tert*-butyle δ-substitués, nous nous proposons ici, de définir :

— d'une part les facteurs responsables de l'orientation vers l'hydrolyse accompagnée ou non de déshydratation;

— d'autre part, dans le cas de l'hydrolyse avec déshydratation (*b*), laquelle des deux voies possibles (i) ou (ii) (schéma 3) menant aux sels d'acides éthyléniques est suivie (*).

(*) Le terme d'hydrolyse basique est employé dans ce mémoire pour en simplifier la présentation : il recouvre aussi bien la réaction de saponification proprement dite que les réactions de transestérification qui permettent globalement la transformation de la fonction ester de *tert*-butyle en sel de potassium ou en lactone.

(**) Certains aspects de ce mémoire complètent l'article XV (réf. 1) de la série des β-hydroxyesters.

(***) Article faisant partie de la Thèse d'État de Claude MOULINEAU. Faculté des Sciences de Paris (1969), n° d'enregistrement CNRS : AO 3774.

(****) Pour mieux mettre en évidence les effets de la substitution en δ de l'ester nous trouvons commode de rappeler par les initiales *p*, *s* et *t*, la classe, primaire, secondaire ou tertiaire, de l'alcool correspondant. Cette initiale suit le chiffre repère des composés homologues dont les formules sont portées dans le schéma 4 résumant leurs filiations.

(*) Dans le cas où les sels d'acides α,γ-diéthyléniques sont formés, il est nécessaire que l'insaturation α,β soit *cis* pour que la cyclisation puisse s'accomplir (2).

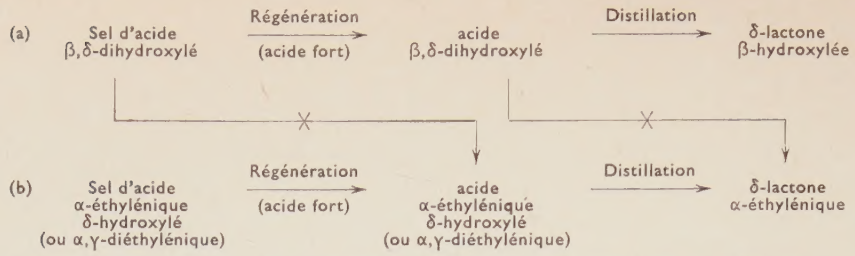


Schéma 2. — Passages univoques des sels d'acides aux δ-lactones correspondantes.

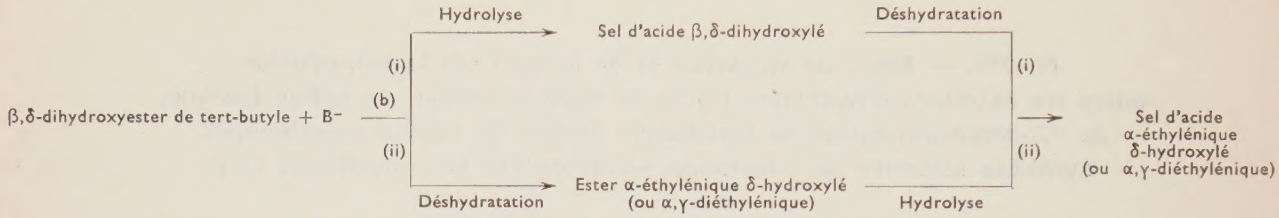


Schéma 3. — Formation des sels α-éthyléniques δ-hydroxylés ou α,γ-diéthyléniques : voies réactionnelles.

Pour atteindre ce double objectif, nous avons comparé ici les comportements des β,δ-dihydroxyesters de *tert*-butyle **2***p*, **2***s* et **2***t* (schéma 4) dans des solvants indifférents aux bases (HMPT, Et_2O) ou ionisables (DMSO, MeOH), et certains de leurs mélanges, pour différentes bases minérales.

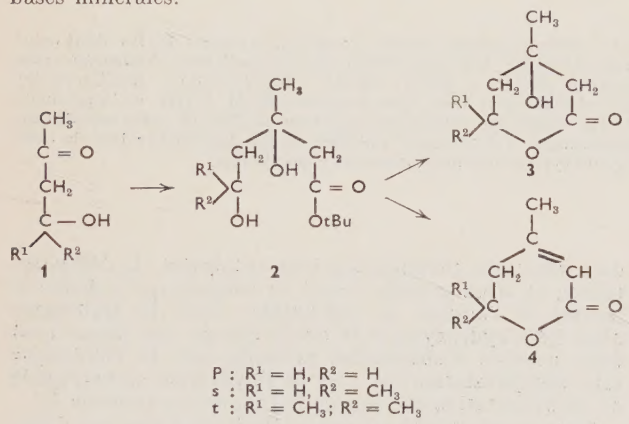


Schéma 4.

La compétition entre l'hydrolyse et la déshydratation est contrôlée à la fois par la nature du solvant, la structure du β,δ-dihydroxyester de *tert*-butyle étudié et la nature de la base. Dans ce dernier cas, on doit tenir compte de toutes les bases susceptibles de coexister dans le milieu réactionnel : anions hydroxyle de l'hydroxyde alcalin introduit, produits d'ionisation du solvant et bases conjuguées des fonctions alcool en β et δ [anions alcoolate β et δ dans la suite du texte (*)].

Devant la complexité des réactions et des paramètres qui les gouvernent nous avons choisi d'étudier l'influence

— de la solvatation des anions,
— de la taille propre des anions,
— de la base conjuguée du solvant lorsqu'elle est un nucléophile puissant,

sur l'orientation vers l'hydrolyse seule ou l'hydrolyse accompagnée de déshydratation des β,δ-dihydroxyesters de *tert*-butyle.

(*) Les anions hydroxyle assureront la saponification alors que les anions alcoolate δ donneront directement les lactones par transestérification, lactones qui seront ou non saponifiées ultérieurement.

I. — Rôle de la solvatation des anions dans la compétition entre l'hydrolyse et la déshydratation baso-catalysées.

L'hydrolyse basique des esters de *tert*-butyle est interprétée par un mécanisme bimoléculaire de coupure acyle-oxygène — $B_{AC}2$ (3) — dont l'étape déterminante est l'addition de la base sur le carbonyle de l'ester (4). Cette addition est ralentie lorsque croît l'encombrement stérique de la base ou celui des restes acyle ou alcoyle de l'ester.

Intrinsèquement lente, on peut estimer que la saponification des esters de *tert*-butyle sera ralentie lorsque la taille des anions croîtra par solvatation. (La forte basicité du groupe partant *t*BuO⁻ doit également diminuer la vitesse du processus.)

Pour mettre en évidence le rôle de la solvatation des anions dans la compétition entre l'hydrolyse et la déshydratation baso-catalysées de β,δ-dihydroxyesters de *tert*-butyle, nous avons employé deux solvants capables de solvater l'un les anions (le méthanol ou MeOH), l'autre les cations (l'hexamétapol ou HMPT).

I. — 1. *Anions solvatés dans le méthanol : Hydrolyse avec déshydratation* (MeOH + KOH) :

Dans notre précédente étude (1) nous avions écarté l'emploi de solvants protiques, dans lesquels les hydroxydes alcalins sont solubles, de façon à éviter une forte concentration de base dissoute, propice à un taux important de coupure baso-catalysée. Or, dans le méthanol, il s'avère que l'hydrolyse basique des esters **2***p*, **2***s* et **2***t* ne modifie pas le taux de coupure par rapport aux autres solvants employés (*).

Par contre, dans le méthanol, l'hydrolyse s'accompagne toujours de déshydratation (schéma 1, voie *b*) qui ne

(*) Dans tous les solvants employés (MeOH, Et_2O, HMPT et DMSO) le taux de coupure basique qui redonne le β-cétol et l'acétate de *tert*-butyle (schéma 1, voie *c*) n'excède, en général, pas 50 % (défini par la différence entre le rendement théorique et le rendement observé pour une δ-lactone donnée). Ce fait pourrait s'interpréter (1) dans l'hypothèse d'une stabilisation interne de l'anion à l'oxygène, formé lors de la première phase du processus de coupure rétrocétolique (5).

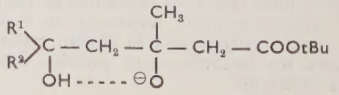


TABLEAU I

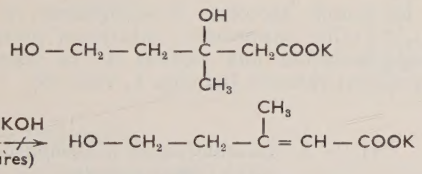
Solvatation des anions et des cations:
Hydrolyse basique des esters **2***p*, **2***s* et **2***t* dans le méthanol et l'HMPT (0,05 mole d'ester; 0,05 mole de base; 20 g de solvant).

Solvants	Base	Esters	Produits finaux (Rdt %)	
			δ-lactone β-hydroxylée	δ-lactone α-éthylénique
MeOH	KOH	**2***p*	0	**4***p* (55-60 %)
	KOH	**2***s*	0	**4***s* (65-75 %)
	KOH	**2***t*	0	**4***t* (60 %)
HMPT	KOH	**2***p* (*a*)	**3***p* (65-70 %)	(*b*)
	KOH	**2***s*	**3***s* (45-55 %)	(*b*)
	KOH	**2***t*	**3***t* (40-50 %)	(*b*)
HMPT (0,15 mole) + MeOH (0,15 mole)	KOH	**2***t*	**3***t* (64 %)	(*b*)

(*a*) Voir référence (1).
(*b*) Rdt < 5 % évalué par intégration des spectres de RMN. Ces faibles quantités de δ-lactones éthyléniques **4***p*, **4***s* et **4***t* ne peuvent pas être séparées par distillation de leurs mélanges avec l'HMPT.

permet de récupérer que les δ-lactones α-éthyléniques **4***p*, **4***s* et **4***t* (tableau I).

Nous avons vérifié, dans le cas du mévalonate de potassium, que les sels d'acides β,δ-dihydroxylés formés dans l'hydrolyse ne sont pas déshydratés par la potasse méthanolique dans les conditions opératoires employées :



Ainsi, *dans le méthanol, la vitesse de l'hydrolyse est plus faible que celle de la déshydratation* (schéma 3, voie *b*ii). Le ralentissement de la vitesse d'hydrolyse peut être dû à la difficulté d'addition des anions hydroxyle solvatés sur le carbonyle des esters de *tert*-butyle **2***p*, **2***s* et **2***t* (3). On peut également concevoir la transestérification préalable de ces esters par les anions méthylate; les esters de méthyle ainsi formés seraient alors saponifiés par la potasse présente dans le milieu. Dans cette voie réactionnelle le maintien de l'existence d'une fonction ester est propice à la déshydratation baso-catalysée (6).

I. — 2. *Anions non solvatés dans l'hexamétapol : Hydrolyse sans déshydratation* (HMPT + KOH) :

L'HMPT, par son aptitude à solvater spécifiquement les entités positives (7), particulièrement les cations (8), offre l'avantage de libérer les anions de toute solvatation. Bien que l'HMPT soit un solvant de choix pour l'accomplissement de réactions bimoléculaires, telle l'élimination (8), les résultats de l'hydrolyse basique des esters **2***s* et **2***t* dans ce solvant confirment l'absence de déshydratation déjà observée dans le cas du mévalonate de *tert*-butyle **2***p* (1) (tableau I).

Ainsi *dans l'HMPT la vitesse d'hydrolyse reste supérieure à celle de déshydratation* et cette dernière ne se fait pas sur les sels d'acides β,δ-dihydroxylés (schéma 1, voie *a*).

On peut donc estimer que *dans l'hexamétapol l'hydrolyse est provoquée par les anions hydroxyle non solvatés* de la base minérale employée.

I. — 3. *Hydrolyse sans déshydratation dans un mélange équimoléculaire* MeOH, HMPT :

L'emploi d'un mélange équimoléculaire de méthanol et d'HMPT peut permettre de confirmer l'hypothèse d'un ralentissement de la vitesse d'hydrolyse par solvatation des anions dans le méthanol et l'hypothèse de la saponification par les anions hydroxyle dans l'HMPT : l'HMPT en solvatant spécifiquement le méthanol (8) diminue son acidité (diminution de la concentration des anions méthylate) et désolvate les anions hydroxyle responsables de la saponification.

En effet (tableau I), le traitement de l'ester **2***t* par la potasse dans un mélange équimolécualire MeOH, HMPT conduit à la δ-lactone β-hydroxylée **3***t* (schéma 1, voie *a*).

II. — Rôle de la taille intrinsèque des anions dans la compétition entre l'hydrolyse et la déshydratation baso-catalysées.

La possibilité de la catalyse de la déshydratation par les anions solvatés étant mise en évidence, il était intéressant d'analyser l'influence de la taille intrinsèque des anions — particulièrement celle des anions alcoolate β et δ des esters eux-mêmes — dans la compétition entre l'hydrolyse et la déshydratation baso-catalysées. (Ces anions prennent naissance dans les équilibres entre les fonctions alcools β et δ et la potasse en solution.)

II. 1. — *Substitution en δ de l'ester : Hydrolyse avec déshydratation* (LiH + HMPT) :

L'emploi d'hydrure de lithium dans l'HMPT avait pour but :

— de créer artificiellement les anions alcoolate β et δ par réaction avec les fonctions alcool correspondantes des β,δ-dihydroxyesters de *tert*-butyle (ces anions ne sont pas solvatés dans l'HMPT);

— de déterminer laquelle des réactions de transestérification intramoléculaire ou de déshydratation est obtenue préférentiellement lorsque varie la structure de l'anion alcoolate δ.

TABLEAU II

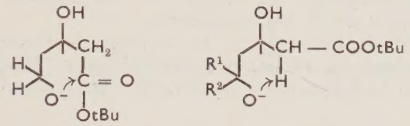
Taille intrinsèque des anions:
Traitement basique des esters **2***p* et **2***t* dans l'HMPT (LiH) et des esters **2***p*, **2***s* et **2***t* dans l'éther (KOH).
(0,05 mole d'ester; 0,05 mole de base; 20 g de solvant.)

Solvants	Base	Esters	Produits finaux (Rdt %)	
			δ-lactones β-hydroxylées	δ-lactones α-éthyléniques
HMPT	LiH	**2***p*	**3***p* (60 %)	non mesuré
	LiH	**2***t* (*b*)	**3***t* (< 5 %)	**4***t* (20-30 %)
Et_2O (*a*)	KOH	**2***p* (*c*)	**3***p* (68 %)	0
	KOH	**2***s*	0	**4***s* (65-75 %)
	KOH	**2***t*	0	**4***t* (70-80 %)
Et_2O + 0,05 mole HMPT	KOH	**2***t*	**3***t* (58 %)	**4***t* (< 5 %)

(*a*) Pour l'ester **2***p* la réaction demeure incomplète après 150 h de contact, alors que pour les esters **2***s* et **2***t* elle ne nécessite que 60 h au maximum.
(*b*) Les rendements relativement faibles de ces essais sont dus à la difficulté expérimentale de séparer la lactone **4***t* de son mélange avec l'HMPT.
(*c*) Voir référence (1).

Les résultats du traitement des esters **2***p* et **2***t* par l'hydrure de lithium dans l'HMPT (tableau II) montrent qu'en l'absence d'autres bases la structure de l'anion alcoolate δ contrôle la compétition entre la transestérification et la déshydratation :

— *les anions alcoolates δ primaires* (**2***p*, $R^1 = R^2 = H$) *assurent la transestérification* (schéma 1, voie *a*);
— *les anions alcoolates δ tertiaires* (**2***t*, $R^1 = R^2 = CH_3$) *catalysent la déshydratation* (schéma 1, voie *b*).



2*p* Transestérification — **2***s* et **2***t* Déshydratation

II. — 2. *Substitution en δ de l'ester: Hydrolyse avec déshydratation dans l'éther anhydre* (Et_2O + KOH) :

Les résultats précédents permettent d'interpréter les différences de comportement entre l'ester **2***p* d'une part, et les esters **2***s* et **2***t* d'autre part, lors de leur traitement par la potasse dans l'éther anhydre (*) (tableau II).

En effet, la potasse étant pratiquement insoluble dans ce solvant, nous estimons que la faible quantité d'anions hydroxyle mise en solution est consommée dans les équilibres qui donnent naissance aux anions alcoolate β et δ.

Ainsi, après avoir vérifié que dans l'éther les propriétés solvatantes des mélanges « ester + solvant » sont peu modifiées (**), on peut estimer qu'en l'absence d'une concentration sufisante d'anions hydroxyle :

— les anions alcoolate δ primaires (**2***p*), de petite taille, sont capables d'approcher le carbonyle du groupe ester pour provoquer la transestérification. La lactone formée(**3***p*) peut être ensuite saponifiée par la potasse (schéma 1, voie *a*);
— les anions alcoolate δ secondaires et tertiaires (**2***s* et **2***t*), de taille importante, catalysent préférentiellement la déshydratation aux dépens de la transestérification stériquement ralentie (schéma 1, voie *b*ii).

II. — 3. *Autocatalyse de la déshydratation dans l'éther anhydre:*

Les expériences conduites dans Et_2O permettent de constater un parallélisme entre le temps nécessaire à la disparition de la potasse et l'orientation globale de la réaction :

— hydrolyse seule (**2***p*) : temps supérieur à 160 heures (1),
— hydrolyse avec déshydratation (**2***s* et **2***t*) : temps de l'ordre de 60 h.

Dans ce dernier cas nous interprétons la plus grande vitesse de disparition de la potasse par une *autocatalyse de la déshydratation*. L'eau formée dès l'amorce de la déshydratation par les anions alcoolate encombrés, permet une solubilisation plus rapide de la potasse; les anions hydroxyle solvatés catalysent la déshydratation soit de l'ester (**2***s* ou **2***t*) soit de la lactone résultant de la transestérification intramoléculaire. Quoi qu'il en soit, la saponification par la potasse est consécutive à la déshydratation.

Nous avons tenté d'inhiber l'autocatalyse de la déshydratation de l'ester **2***t* dans l'éther : l'emploi d'HMPT (0,05 mole d'ester **2***t*, 0,05 mole d'HMPT) conduit alors à la lactone hydroxylée **3***t* (tableau II).

Ce résultat peut être dû soit à l'effet desséchant de l'HMPT, soit au fait que l'HMPT est en quantité suffisante pour jouer son propre rôle, que nous avons défini (§ I. 2).

De plus l'HMPT diminue la concentration des anions alcoolate δ en diminuant l'acidité des fonctions alcool correspondantes par solvatation spécifique.

(*) L'absence de déshydratation dans le cas de l'ester **2***p* élimine la possibilité d'une catalyse de la déshydratation à la surface de la potasse non dissoute ou par les anions alcoolate β communs à ces trois esters **2***p*, **2***s* et **2***t*.

(**) Nous avons vérifié que dans l'éther les effets électrostatiques à longue distance sont les mêmes (constante diélectrique des mélanges : éther + **2***p*, D = 7,5; éther + **2***t*, D = 7,3). D'autre part la position et la nature des hétéroatomes étant identiques dans ces deux composés, on peut estimer que les propriétés solvatantes spécifiques (interactions à courte distance) varient peu lorsqu'on passe d'un ester à l'autre.

III. — Hydrolyse dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Catalyse de la déshydratation par la base conjuguée du solvant.

Compte tenu des résultats opposés obtenus lors de l'hydrolyse du mévalonate de *tert*-butyle **2***p* dans l'HMPT (hydrolyse sans déshydratation; schéma 1, voie *a*) et dans le DMSO (hydrolyse avec déshydratation; schéma 1, voie *b*), il est intéressant de comparer les comportements des esters **2***s* et **2***t* dans ces deux solvants de même nature.

III. — 1. *Hydrolyse avec déshydratation en présence de potasse* (DMSO + KOH) :

L'hydrolyse des esters **2***s* et **2***t* par la potasse dans le DMSO s'accompagne de déshydratation ainsi que nous l'avions constaté dans le cas du mévalonate de *tert*-butyle **2***p* (tableau III).

TABLEAU III

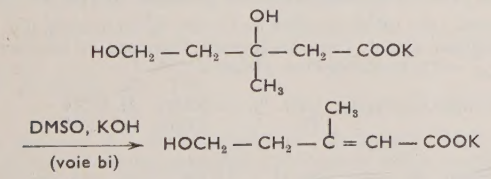
Base conjuguée du solvant:
Hydrolyse des esters **2***p*, **2***s* et **2***t* par KOH ou LiOH dans le DMSO
(0,05 mole d'ester; 0,05 mole de base; 20 g de solvant).

Solvant	Base	Esters	Produits finaux (Rdt %)	
			δ-lactones β-hydroxylées	δ-lactones α-éthyléniques
DMSO	KOH	**2***p* (*a*)	0	**4***p* (60-65 %)
	KOH	**2***s*	0	**4***s* (45-55 %)
	KOH	**2***t*	0	**4***t* (40-50 %)
	LiOH	**2***t*	**3***t* (65-70 %)	**4***t* (< 5 %)

(*a*) Voir référence (1).

Or, si de ces deux solvants aprotiques polaires le DMSO est le plus dissociant (9), l'HMPT par contre est celui qui solvate le mieux le cation potassium (10) : il est donc permis d'estimer que les anions auront une basicité comparable dans ces deux solvants.

Dans le cas du DMSO (où des anions hydroxyle non solvatés sont présents) remarquons que, contrairement à ce qui se passe dans le méthanol, la déshydratation des sels β,δ-dihydroxylés est possible (schéma 3, voie *bi*) : en effet le mévalonate de potassium est déshydraté par l'action de la potasse dans le DMSO (1) :



La sélectivité de la déshydratation constatée dans le DMSO peut donc résulter des deux chemins réactionnels (*bi*) et (*bii*) (schéma 3). Il est difficile de trancher expérimentalement entre ces voies (*bi*) et (*bii*) qui peuvent être cinétiquement concurrentes.

Cependant, compte tenu de l'action catalytique du DMSO et de l'HMPT sur l'étape d'hydrolyse (premier stade de la voie *bi*), et de l'exceptionnel pouvoir nucléophile de la base conjuguée du DMSO [anion diméthylsulfinyle : $CH_3 — SO — CH_2^-$ (11, 12)], on peut estimer que la voie (*bi*) constitue soit une voie unique, soit une voie prépondérante (*).

III. — 2. *Nature du cation de la base minérale : contrôle de l'ionisation du DMSO et de l'importance de la déshydratation.*

Dans notre précédente étude (1), nous avions constaté l'action inhibitrice de l'HMPT sur la déshydratation lors de l'emploi de mélanges variés HMPT, DMSO dans le traitement basique du mévalonate de *tert*-butyle **2***p*.

Si, comme nous l'avançons, la déshydratation accompagnant l'hydrolyse dans le DMSO est catalysée par la base conjuguée de ce solvant (schéma 3, voie *bi*), l'action inhibitrice de l'HMPT peut donc s'interpréter par une diminution de l'ionisation du DMSO en présence d'HMPT.

L'HMPT ajouté au milieu d'hydrolyse diminuerait l'ionisation du DMSO en retirant les cations K^+ que nous estimons indispensables à celle-ci.

En effet :

— d'une part, l'HMPT solvate mieux le cation K^+ que ne le fait le DMSO (10) :

— d'autre part, l'ionisation du DMSO par sa base conjuguée est plus rapide en présence de cations K^+ qu'en présence de cations Li^+ (15) (**). Cette constatation peut aussi expliquer la basicité croissante des anions dans le DMSO lorsque le poids atomique du cation alcalin antagoniste croît (16, 17).

Nous apportons un élément de preuve à cette hypothèse : l'hydrolyse basique de l'ester **2***t* par l'hydroxyde de lithium (LiOH) dans le DMSO ne s'accompagne pas de déshydratation (tableau III).

(*) Nous estimons raisonnable la formation de la base conjuguée du DMSO dans un milieu d'hydrolyse qui contient des entités protiques (fonctions alcool des esters **2***p*, **2***s* ou **2***t*). En effet, Brauman et Nelson ont montré que même en présence de grandes quantités d'alcool, l'ionisation du DMSO a lieu sous l'influence de bases variées (RO^-, NH_2^-, H^-), avec une vitesse maximale pour un rapport alcool/base égal à 2 (13). La présence simultanée des anions alcoolate et de la base conjuguée du solvant pourrait également conduire à des bases complexes de grande réactivité (14).

(**) En outre les hydroxydes (18) (M^+OH^-) et les sels (19) ($CH_3 — SO — CH_2^-M^+$) deviennent moins solubles dans le DMSO lorsque le cation K^+ est remplacé par le cation Li^+.

Conclusion.

Nous avons montré que par action sur certains des paramètres gouvernant la compétition entre l'hydrolyse et la déshydratation baso-catalysées de β,δ-dihydroxy-esters δ-substitués, il est possible d'orienter sélectivement le cours de la réaction, soit vers l'hydrolyse seule, soit vers l'hydrolyse accompagnée de déshydratation.

Nous interprétons ces résultats par la mise en jeu préférentielle (due au solvant) et par l'action spécifique de certaines entités basiques dans le milieu réactionnel :

— L'hydrolyse reste plus rapide que la déshydratation lorsque le milieu contient des anions de petite taille non solvatés (anions hydroxyle ou alcoolate primaires en δ de l'ester).

— En présence d'anions encombrés (anions alcoolate secondaires ou tertiaires en δ de l'ester) ou d'anions solvatés la déshydratation devient rapide devant l'hydrolyse stériquement ralentie.

— Dans le diméthylsulfoxyde, la déshydratation serait consécutive à l'hydrolyse, et catalysée par la base conjuguée du solvant (anion diméthylsulfinyle).

Ces conclusions sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Cours de la réaction	Esters	Solvants	Bases minérales	Principaux anions responsables du cours de la réaction
Hydrolyse	**2***p*, **2***s*, **2***t*	HMPT	KOH	OH^-
	2*t*	DMSO	LiOH	OH^-
	2*p*	Et_2O	KOH	anions alcoolate δ primaires
	2*p*	HMPT	LiH	anions alcoolate δ primaires
Hydrolyse suivie de déshydratation	**2***p*, **2***s*, **2***t*	DMSO	KOH	CH_3—SO—CH_2^-
Déshydratation suivie d'hydrolyse	**2***p*, **2***s*, **2***t*	MeOH	KOH	anions solvatés
	2*s*, **2***t*	Et_2O	KOH	anions alcoolate δ encombrés
	2*t*	HMPT	LiH	anions alcoolate δ encombrés

Compte tenu de ces renseignements il est possible de préparer avec de bons rendements et dans des conditions où la séparation des produits de synthèse est aisée, les δ-lactones δ-substituées α-éthyléniques ou β-hydroxylées. Par hydrolyse basique contrôlée de β,δ-dihydroxy-esters de *tert*-butyle, suivie de la régénération des acides organiques correspondants, nous avons obtenu les δ-lactones de l'acide méthyl-3 dihydroxy-3,5 hexanoïque, de l'acide méthyl-3 hydroxy-5 hexène-2 oïque et de l'acide diméthyl-3,5 dihydroxy-3,5 hexanoïque, non encore décrites.

* * *

Nous exprimons nos plus vifs remerciements à Mlle B. Tchoubar pour ses critiques et ses suggestions qui nous ont été infiniment précieuses lors de la rédaction de ce mémoire.

Nous tenons aussi à remercier Mme Seyden-Penne pour l'intérêt qu'elle a manifesté à l'égard de ce travail.

Partie expérimentale.

Indications générales.

Les spectres ont été pris :

— pour la RMN sur un appareil « Varian A 60 », le TMS étant pris pour référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et la multiplicité des raies est donnée par les abréviations : s (singulet), d (doublet), t (triplet) et m (multiplet);

— pour l'UV sur un appareil « Cary 15 »;

— pour l'IR sur un appareil « Leitz » équipé de réseaux dans le domaine de 2,5 à 19 μ.

Nous tenons à remercier M. le Professeur Bergmann de l'Université de Jérusalem pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée en réalisant les mesures par spectrométrie de masse.

Les constantes diélectriques ont été mesurées à l'aide d'un pont de mesures d'impédances « Wayne-Kerr » à une fréquence de 1 kHz dans des cellules verre-platine W.T.W. (précision 1 %).

Les points de fusion (mesurés dans des tubes capillaires) et les points d'ébullition ne sont pas corrigés.

A. *Synthèses des β,δ-dihydroxyesters de tert-butyle.*

Ces composés sont préparés par addition du β-cétol correspondant (0,16 mole), dissous dans du THF anhydre (100 ml), à une suspension de complexe chloromagnésien de l'acétate de *t*Bu refroidie à — 20 °C et préparée à partir de 0,5 atg de Mg en présence d'hydrocarbures (1, 6). L'hydrolyse est faite sur glace pilée et le mélange est acidifié à pH = 3, puis extrait au chloroforme à une température voisine de 0 °C. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ calciné pour éviter la neutralisation du β,δ-dihydroxyacide du diol-ester éventuellement présent et qui résulte de l'hydrolyse acide lors du traitement du complexe magnésien final. Les solvants sont évaporés à la trompe à eau à une température n'excédant pas 50 °C et le résidu est distillé à une pression de 10^{-2} torr (l'acétylacétate de *t*Bu et une partie des esters éthyléniques sont recueillis dans le piège refroidi à l'azote liquide).

a) L'hydroxy-4 pentanone-2 **1***s*.

Ce cétol est obtenu par hydrogénation ménagée de l'acétylacétone (20) et soigneusement distillé sur bande tournante avec emploi.

Eb_{16} = 73 °C; n_D^{25} = 1,4239.

b) Le diacétone-alcool **1***t*.

Le diacétone-alcool commercial est séché sur $MgSO_4$ puis distillé sur bande tournante.

Eb_{14} = 71 °C; n_D^{25} = 1,4220.

c) Le méthyl-3 dihydroxy-3,5 hexanoate de *t*Bu **2***s*.

Obtenu avec un rendement de 40 à 60 % par rapport à l'hydroxy-4 pentanone-2; c'est un liquide visqueux incolore.

$Eb_{0,01}$ = 78-80 °C; n_D^{25} = 1,441.

Le produit de la première distillation est toujours souillé de δ-lactone β-hydroxylée **3***s* en partie éliminée par essorage du mélange refroidi vers 0 °C; une seconde distillation rapide permet de récupérer le diol-ester **2***s* pur.

Analyse $C_{11}H_{22}O_4$: Calc. % : C 60,52 H 10,16
Tr. : 59,91 10,01.

IR (film) : $\nu_{C=O}$ = 1 724 et 1 710 cm^{-1}; ν_{OH} = 3 425 cm^{-1}.
RMN (10 % dans CCl_4) :
CH_3 — CH(OH) — CH_2 — C(CH_3) (OH) — CH_2 — COO*t*Bu.
(d : 1,17) (m : 4,18) (d : 1,65) (s : 1,28) (d : 2,48) (s : 1,46).

d) Le diméthyl-3,5 dihydroxy-3,5 hexanoate de *t*Bu **2***t*.

Préparé avec un rendement de l'ordre de 50 à 60 % par rapport au diacétone-alcool; c'est un liquide visqueux et incolore.

$Eb_{0,01}$ = 72-74 °C; n_D^{25} = 1,442.

Analyse $C_{12}H_{24}O_4$: Calc. % : C 62,04 H 10,41
Tr. : 62,58 9,77.

IR (film) : $\nu_{C=O}$ = 1 730 et 1 710 cm^{-1}; ν_{OH} = 3 490 cm^{-1}.
RMN (10 % dans CCl_4) :
$(CH_3)_2$ — C(OH) — CH_2 — C(CH_3) (OH) — CH_2 — COO*t*Bu
(s : 1,24 et 1,28) (s : 1,75) (s : 1,23) (s : 2,05) (s : 1,45).

B. *Hydrolyse des β,δ-dihydroxyesters de* *t*Bu **2***s et* **2***t*.

Les diols-esters **2***s* et **2***t* (0,05 mole) sont dissous dans le solvant anhydre choisi (20 g) et agités à température ambiante en présence d'une quantité *stœchiométrique* (0,05 mole) de base (KOH, LiOH

ou LiH). Après disparition de celle-ci (*) le milieu réactionnel est étendu d'acétone et une quantité équivalente d'acide sulfurique 4 N lui est ajoutée.

Le sulfate de potassium essoré et l'acétone chassée à la trompe à eau, le résidu est distillé sous bon vide (0,01 torr) dans un appareil de microdistillation « Quickfit ».

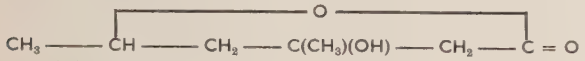
a) La δ-lactone de l'acide méthyl-3 dihydroxy-3,5 hexanoïque **3***s*.

Cette lactone est obtenue par traitement basique du diol-ester **2***s* dans l'HMPT. Cependant la distillation finale ne permet pas d'isoler totalement la lactone **3***s* qui codistille avec le solvant, et le résidu de distillation, repris par un minimum d'éther, ne permet pas d'en récupérer plus de 15 % de la quantité théorique.

F = 102,5 °C (éther-éther de pétrole).

Analyse $C_7H_{12}O_3$: Calc. % : C 58,32 H 8,39
Tr. : 58,25 8,29.

IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ = 1 695 cm^{-1}; ν_{OH} = 3 330 cm^{-1}.
Spectre de masse: M = 144.
RMN (10 % dans $CDCl_3$) :



d : 1,38) (m : 4,78) (t : 1,73) (s : 1,35) (d : 2,56).

La lactone **3***s* est partiellement séparée de son mélange avec l'HMPT sous forme du sel de N,N'-dibenzyléthylène-diammonium (21) préparé au sein de ce mélange.

Le sel de N,N'-dibenzyléthylène-diammonium (21) est recristallisé dans l'éther :

F = 141 °C.

Analyse $C_{30}H_{48}O_8N_2$: Calc. % : C 63,81 H 8,57 N 4,96
Tr. : 63,67 8,73 4,91.

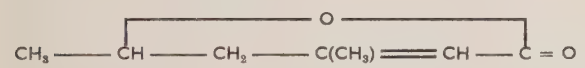
b) La δ-lactone de l'acide méthyl-3 hydroxy-5 hexène-2 oïque **4***s*.

Obtenue par traitement basique du diol-ester **2***s* dans l'éther, le méthanol ou le DMSO anhydres; c'est un liquide mobile et incolore.

$Eb_{0,01}$ = 45 °C; n_D^{25} = 1,448.

Analyse $C_7H_{10}O_2$: Calc. % : C 66,65 H 7,99
Tr. : 65,56 8,03.

IR (film) : $\nu_{C=O}$ = 1 710 cm^{-1}; $\nu_{C=C}$ = 1 640 cm^{-1}.
UV (EtOH) : λ_{max} = 216,8 nm, ε = 11 000.
RMN (10 % dans CCl_4) :



(d : 1,35) (m : 4,46) (d : 2,26) (s : 1,98) (m : 5,65).

La δ-lactone **4***s* insaturée est également obtenue par distillation de la δ-lactone β-hydroxylée **3***s* en présence de traces d'acide (Rdt = 70 %).

c) La lactone de l'acide diméthyl-3,5 dihydroxy-3,5 hexanoïque **3***t*.

Obtenue, après traitement basique de **2***t* dans l'HMPT et traitement du résidu de distillation par un minimum d'éther.

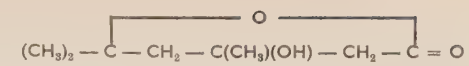
F = 73 °C (éther).

Analyse $C_8H_{14}O_3$: Calc. % : C 60,74 H 8,92
Tr. : 60,83 8,64.

IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ = 1 695 cm^{-1}, ν_{OH} = 3 380 cm^{-1}.
Spectre de masse: M = 158.

(*) En général 48 à 60 h; l'hydrolyse de **2***p* par KOH dans l'éther anhydre n'est pas complète même après 150 h de contact.

RMN (10 % dans $CDCl_3$) :



(s : 1,12 et 1,20) (d : 1,70) (s : 1,33) (d : 2,30)

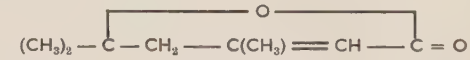
d) La δ-lactone de l'acide diméthyl-3,5 hydroxy-5 hexène-2 oïque **4***t*.

Obtenue par traitement basique de **2***t* dans l'éther, le méthanol ou le DMSO anhydres; la δ-lactone insaturée **4***t* est un liquide mobile et incolore.

$Eb_{0,1}$=58 °C; n_D^{25}=1,4721, Litt. (22) : Eb_1=85 °C; n_D^{25}=1,472.

Analyse $C_8H_{12}O_2$: Calc. % : C 68,58 H 8,63
Tr. : 67,59 8,99.

IR (film) : $\nu_{C=O}$ = 1 720 cm^{-1}, $\nu_{C=C}$ = 1 700 cm^{-1}, Litt. (22) : $\nu_{C=O}$ = 1 715 cm^{-1}, $\nu_{C=C}$ = 1 698 cm^{-1}.
UV (EtOH) : λ_{max} = 215 nm, ε = 9 900, Litt. (22) : λ_{max}^{EtOH} =214,5 nm, ε = 9 500.
RMN (10 % dans CCl_4) :



(s : 1,38) (d : 2,37) (s : 1,95) (m : 5,66).

Bibliographie.

(1) J. E. Dubois et C. Moulineau, *Bull. Soc. chim.*, 1967, p. 1134.
(2) F. Korte et D. Scharf, *Chem. Ber.*, 1962, **95**, 443.
(3) C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell Univ. Press, New York, 1953, p. 754.
(4) M. L. Bender, *J. amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 1626.
(5) J. E. Dubois et H. Viellard, *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 1809.
(6) D. V. Banthorpe, « Elimination Reactions », Elsevier, Londres, 1963, p. 145.
(7) J. E. Dubois et A. Bienvenue, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 1809.
(8) H. Normant, *Bull. Soc. chim.*, 1968, p. 791.
(9) F. Madaule-Aubry, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 1456.
(10) A. J. Parker, *Quart. Rev.*, 1962, **16**, 163.
(11) E. J. Corey et M. Chaykovsky, *J. amer. chem. Soc.*, 1962, **84**, 866.
(12) E. Buncel, E. A. Symons et A. W. Zabel, *Chem. Comm.*, 1965, p. 173.
(13) J. I. Brauman et N. J. Nelson, *J. amer. chem. Soc.*, 1968, **90**, 491.
(14) P. Caubère et B. Loubinoux, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 2483.
(15) J. I. Brauman et N. J. Nelson, *J. amer. chem. Soc.*, 1966, **88**, 2332.
(16) T. J. Wallace, H. Pobiner et A. Schriesheim, *J. org. Chem.*, 1965, **30**, 3768.
(17) T. J. Wallace, J. E. Hofmann et A. Schriesheim, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2739.
(18) J. Courtot-Coupez et M. Le Demezet, *Bull. Soc. chim.*, 1969, p. 1033.
(19) E. C. Steiner, R. O. Trucks, J. D. Starkey et J. G. Exner, *Amer. chem. Soc. Div. Polym. Chem. Polym. Prepr.*, 1968, **9**, 1135.
(20) J. E. Dubois et C. Moulineau, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 2198.
(21) C. H. Hoffman, A. F. Wagner, A. N. Wilson, E. Walton, C. H. Shunk, D. E. Wolf, F. W. Holly et K. Folkers, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 2316.
(22) Y. Maroni-Barnaud, *C.R. Acad. Sci.*, 1959, **248**, 2605.

IMPRIMERIE DURAND — 28-LUISANT.
Directeur : Conseil d'Administration de la S.C.F. Autorisation S 7